Ein Fall von allgemeiner Argyrie durch innerlichen Gebrauch von Höllenstein.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

k. b. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Caspar Egbert Hafermann

aus Rhaude,

prakt. Arzt in Altona.

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1908.

Erlangen.

K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Junge & Sohn.

1908

157

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät der Universität Erlangen.

Referent: Herr Professor Dr. Hauser.
Dekan: Herr Professor Dr. Graser.

Es ist bekannt, daß durch den innerlichen Gebrauch von Höllenstein, wenn derselbe in offizinellen Dosen längere Zeit hindurch genommen wird, eine Pigmentierung des gesamten Körpers entsteht, die als Argyrie oder Argyrose bezeichnet wird. Dergleichen Fälle sind zuerst am Ende des 18. Jahrhunderts beobachtet worden, wo die interne Anwendung des Argentum nitricum namentlich durch Anregung von seiten englischer Ärzte bei inneren Krankheiten allgemeine Verbreitung fand. Jedenfalls haben aber die Silbersalze schon in ganz alten Zeiten, als die Alchymie noch in Blüte stand, therapeutische Verwendung gefunden und sind Fälle von Argyrie schon damals bekannt gewesen. Den ausgiebigsten Gebrauch soll von diesen und ähnlichen Mitteln ein Doktor Weigel in Stralsund, der dort zur schwedischen Zeit das Amt eines „Protophysikus“ bekleidete, gemacht haben, indem er einen Feldprediger mit einem der von ihm selbst angefertigten Geheimmittel, das späterhin seiner Hauptingredienz nach als eine Lösung von Silber in Schwefelsäure festgestellt wurde, zwar von seiner Krankheit befreite, aber dafür blauschwarz färbte, so daß die damalige Königin von Schweden sich bewogen fühlte, seinen Vorgesetzten zu fragen, warum er einen Neger als Feldprediger angestellt habe, und seine neuvermählte Gattin am Tage nach der Hochzeit in Besorgnis geraten sein soll, ob nicht die Hautverfärbung sich auf die Nachkommenschaft vererben

möchte. Der dankbare Patient soll dagegen seinen Arzt in Schutz genommen und durch eine selbstverfertigte Schrift nachgewiesen haben, daß nicht die Arznei, sondern die Krankheit selbst an der Kolorierung der Haut die Schuld trage, indem außer ihm nur noch eine Patientin verfärbt worden sei und es außerdem noch manche andere Krankheiten gebe, die zur Pigmentierung der Haut führen könnten, wovon er sich durch Lektüre von einem Dutzend ihm von seinem Arzt zur Verfügung gestellter medizinischer Schriften selbst überzeugt habe.

In der medizinischen Literatur finden wir den ersten Fall von Argyrie im Jahre 1791 von Fourcroy berichtet, derselbe betraf merkwürdigerweise ebenfalls einen Geistlichen, der in der Gegend von Bremen amtiert haben soll. Seitdem muß sich die Zahl der veröffentlichten Argyriefälle schnell vergrößert haben, indem schon 1815 Hecker in seiner Arzneimittellehre von der Argyrie wie von einer bekannten Tatsache spricht. Eine speziellere Arbeit mit vergleichender Zusammenstellung bis dahin bekannt gewordener Fälle wurde im Jahre 1816 veröffentlicht von Albers[1]) und Roget und eine ähnliche 2 Jahre später von Badeley[2]).

In Deutschland namentlich vermehrte sich die Argyrieliteratur, seitdem der Höllenstein von Romberg bei Epilepsie und von Wunderlich bei Tabes empfohlen wurde, und zwar finden wir in den Berichten über die Wirkungsweise des Arg. nitr. bei jenen Krankheiten

---

[1]) J. A. Albers u. Roget, Meckels Archiv für die Physiol. 1817, III, p. 504ff.

[2]) Badeley, Über die Wirkung des salpetersauren Silbers auf den menschlichen Körper. Sammlung auserlesener Abhandlungen für prakt. Ärzte. Leipzig 1818. XXVII, p. 743ff.

die Blaufärbung häufig als Nebeneffekt angeführt. Heutzutage wird die interne Anwendung des Silbers im allgemeinen als obsolet angesehen, doch wird es bei gewissen Nervenkrankheiten, so namentlich bei Tabes, zuweilen noch versucht, jedoch in so vorsichtigen Gaben, daß ein Fall von Argyrie gegenwärtig zu den größten Seltenheiten gezählt werden dürfte. Um so mehr muß daher ein Fall von auf therapeutischem Wege entstandener allgemeiner Argyrie, den ich in der Poliklinik für Augenkrankheiten des Herrn Professor Dr. Silex zu Berlin zu beobachten Gelegenheit hatte, Interesse erregen.

Der Kranke, G. U., Lackierer aus Berlin, 60 Jahre alt, hat als junger Mann Lues gehabt, ist damals längere Zeit in üblicher Weise mit Quecksilber behandelt worden und war darnach angeblich wieder ganz gesund, bis etwa 27 Jahre später sich Zeichen von Tabes bei ihm einstellten. Neben anderen tabischen Erscheinungen traten besonders Sehstörungen auf, was den Patienten, nachdem er verschiedene Ärzte vergeblich konsultiert hatte, veranlaßte, die Poliklinik des Herrn Professor Dr. Silex aufzusuchen. Hier wurde eine doppelseitige Sehnervenatrophie tabischen Ursprungs festgestellt und ihm in Anbetracht des schweren, allen anderen Mitteln trotzenden Leidens versuchsweise Höllenstein verordnet. Da der Kranke anfangs noch arbeitsfähig war, kam er nur ab und zu in die Poliklinik und es wurde ihm von den Assistenten das Rezept immer weiter verordnet. Das ging solange, bis eines Tages der Chef der Poliklinik den Mann selbst zu Gesicht bekam und sofort die blaugraue Färbung des Gesichts bemerkte, worauf die Medikation natürlich eingestellt wurde. Der Patient hatte im ganzen 30 Schachteln, 04 Argentum

zu 80 Pillen, zu sich genommen, mithin 12 g gebraucht, ein Quantum, das im Verhältnis zu den in der Literatur mitgeteilten Dosen, die 30 g und mehr betrugen, klein zu nennen ist. Dennoch hatte dasselbe hingereicht, eine Pigmentierung des ganzen Körpers hervorzurufen. Leider war aber die Wirkung des Silbers auf den Krankheitsprozeß selbst ausgeblieben, so daß die Atrophie des Sehnerven fortschritt und die Sehschärfe langsam bis zur Erblindung sank.

Bei der Besichtigung des Patienten fällt einem schon von weitem die blaugraue Färbung des Gesichts auf, die sich ziemlich gleichmäßig über dasselbe verbreitet und nur an Lippen und Nasenspitze einen stärkeren Stich ins Graue annimmt. Ein ähnliches, mehr violettes Kolorit bemerkt man an der Innenfläche der Augenlider, an deren Konjunktiva die Färbung in Form von Streifen, entsprechend dem Verlauf der Arterien, hervortritt. Weniger deutlich tritt die pathologische Färbung an der Haut des Rumpfes und der Extremitäten in die Erscheinung, jedoch auch hier deutlich bemerkbar, sobald man sie mit der Haut eines Gesunden vergleicht, von der sie sich durch ein mattes Grau abhebt. Auch das Trommelfell ist livid gefärbt. An den Extremitäten ist die Pigmentierung an den mit einer zarteren Epithelschicht versehenen Beugeseiten etwas stärker, so besonders an der Volarseite der Vorderarme, während sie an den Handtellern und den Fußsohlen, sowie an den Fingern und Zehen, wo eine dicke Epithelschicht vorhanden ist, kaum oder gar nicht bemerkbar ist. Ebenso sind die Nägel wenig betroffen.

Übrigens beschränkt sich die Argyrie nicht nur auf die Haut und sichtbaren Schleimhäute, sondern

auch die inneren Teile nehmen daran teil. Es sind hier neben anderen Organen resp. Organteilen besonders die Glomeruli und das Bindegewebe der Marksubstanz der Nieren, die Plexus choreoidei der Hirnventrikel, die Intima der großen Gefäße, die Adventitia der kleinen Arterien, das Knochenmark und das Bindegewebe der Darmzotten, welche gefärbt sind. Dies ist durch Sektionsberichte längst bekannt und zwar finden wir den ältesten ausführlichen Bericht in der Arbeit von Frommann[1]) (1859). Später folgten die Arbeiten von Riemer[2]) (1875), Neumann[3])-Weichselbaum[4]) (1878) und Dittrich[5]) (1884), in denen ebenfalls Sektionsberichte mitgeteilt und die einzelnen Organe inbezug auf die Silberablagerung mehr oder weniger genau besprochen wurden.

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, näher auf den Inhalt genannter Arbeiten einzugehen. Was wir aber bei allen genannten Autoren finden und was jedem Leser ihrer Berichte auffallen muß, ist die gemeinsame Beobachtung und Konstatierung der stärkeren Beteiligung gewisser oben erwähnter Gewebe an der Argyrie und des Freibleibens der epithelialen Gewebe und des Gehirns von dieser Pigmentie-

---

[1]) C. Frommann, Ein Fall von Argyrie mit Silberabscheidungen im Darm, Leber etc. Virchows Archiv, XVII. Bd., 1859, S. 135 ff.

[2]) B. Riemer, Ein Fall von Argyrie. Archiv der Heilkunde, Bd. 16, 1875, S. 296 ff.; Bd. 17, 1876, S. 330 ff.

[3]) J. Neumann, Allgem. Wiener med. Zeitung, 1878 Nr. 10 und sein Lehrbuch über Hautkrankheiten.

[4]) A. Weichselbaum, Über Argyrie. Allgem. Wiener med. Zeitung 1878, Nr. 15 u. 16.

[5]) Paul Dittrich, Über einen Fall von Argyrie. Prager med. W. IX, 1884, Nr. 46, u. 47 p. 450 ff.

rung. Es findet also bei der Argyrie eine Auswahl der Gewebe statt, eine Auswahl, welche von derjenigen, die bei metastatischer Ausscheidung korpuskulärer Elemente im menschlichen Körper beobachtet wird, wesentlich abweicht. Über diese abweichende Erscheinung habe ich bei keinem unserer jüngeren Pathologen eine genügende Erklärung finden können. Ziegler[1]) läßt sich darüber, wie folgt, aus: „Es ist wohl anzunehmen, daß für die Ausscheidung und den Niederschlag in Lösung befindlicher Substanzen die chemisch-physikalische Beschaffenheit und die funktionelle Tätigkeit der mit den betreffenden Substanzen in Berührung kommenden Gewebe von entscheidendem Einfluß ist.“ Diese Annahme Zieglers deckt sich mit der von den loci minoris resistentiae, wonach die differenten Substanzen nicht in gleicher Weise auf alle Teile des Körpers einwirken, sondern zu einzelnen Organen in näherer Beziehung stehen, eine Annahme, die vorläufig leider rein theoretisch ist.

Um zu unserem Falle zurückzukehren, ist am lebenden Menschen die Verfärbung der Haut das einzige und zuverlässigste Symptom der eingetretenen Argyrie und ist nach obigem Befund so auffallend und eigentümlich, daß sie mit keiner ähnlichen Hautfärbung, auch nicht mit der Bronzekrankheit, die ihr freilich am ähnlichsten sieht, verwechselt werden kann.

Es erscheint daher interessant, sich durch mikroskopische Untersuchung genauer über das Bild zu orientieren und möglichst sorgfältig den Ort, die Art und Weise und die Intensität der Ablagerung des Silbers zu bestimmen. Es war dazu um so mehr die

[1]) Ziegler, Lehrbuch der Allgem. pathol. Anatomie u. Pathogenesen 1887, p. 39.

Anregung gegeben, als die Literatur bisher nur wenige Fälle von allgemeiner Argyrie aufweist, welche eine histologische Bearbeitung erfahren haben. Von den genannten älteren Autoren ist es namentlich Riemer, welcher der Argyrie der Haut näher tritt, während Frommann hauptsächlich auf die Ablagerungen in den inneren Organen sein Hauptaugenmerk richtet und der Haut nur wenige Zeilen widmet.

Die zur mikroskopischen Untersuchung verwandten Hautfalten waren der Stirn entnommen. Zuvörderst zeigte sich, was auch früheren Autoren nicht entgangen ist und schon oben von mir erwähnt wurde, daß das Epithel im ganzen frei geblieben und sich die Silberablagerungen besonders am Bindegewebe und an den elastischen Fasern finden. Ich will hier gleich bemerken, daß über den Chemismus derselben die Meinungen sehr auseinander gehen, und ich werde auf die Theorien und Vorstellungen, die man sich über das Endschicksal des in den Darmtraktus aufgenommenen Silbernitrats gemacht hat, weiter unten zurückkommen.

Die mikroskopischen Bilder genauer betrachtend, sehen wir die Silberablagerungen namentlich an den Hautpapillen und den Schweißdrüsen. Hier ist das Silber in Gestalt von schwarzen Punkten deutlich und schön zu sehen. Ebenso sind die Haarwurzeln dicht besät, während die Haarsubstanz selbst vollkommen frei ist. Eine auffällige Erscheinung an diesen Präparaten ist die, daß die zwischen Epithel und Korium sich hinziehende schwarze Linie, die von Frommann und anderen Autoren beobachtet worden, hier fehlt. Man kann sich die diffuse blaue Färbung auch schwer vorstellen ohne die Annahme einer gleichmäßigen Pigmentierung. Daß aber auch Ausnahmen es gibt,

beweisen die uns vorliegenden Präparate. Denn hier fehlt, wie gesagt, absolut die auf eine diffuse Pigmentierung hindeutende schwarze Linie und doch ist eine gleichmäßige livide Färbung der Haut bei dem Patienten vorhanden, die demnach bei unserem Fall durch die zahlreichen sichtbaren Silberkügelchen bedingt ist, wie sie in den Präparaten freilich dicht gelagert unter dem Mikroskop zu sehen sind. Während, wie schon bemerkt, die epithelialen Gebilde fast ganz frei sind, verhält es sich mit der Konjunktiva in dieser Beziehung anders, da hier das Epithel mitbeteiligt ist, was auch in vorliegendem Fall zu sehen ist. Silex, den ich über diese Abweichung von der Regel befragte, ist der Meinung, daß der Höllenstein bei seinem Durchtritt durchs Epithel, wenn er mit interzellulärer alkalischer Gewebsflüssigkeit in Verbindung kommt, zu eiweißhaltigen Niederschlägen führt, woraus die Silberalbuminate entstehen. Im übrigen sind im vorliegenden Falle die elastischen Fasern nicht so ausgiebig gefärbt, wie in den in der Literatur berichteten Fällen, wo die elastische Substanz als ausgedehnt betroffen beschrieben wird. Es muß aber hierbei in Betracht gezogen werden, daß in vorliegendem Falle der Patient verhältnismäßig wenig Silber gebraucht hat, während in den anderen Fällen durchweg viel größere Quantitäten einverleibt wurden, infolge dessen hier auch eine größere Intensität der Prozesse vorhanden war und damit eine deutlichere Tingierung stattfand. Außerdem kommt die Membrana propria der Schweißdrüsen, in der die schwarzen Körnchen besonders dicht gelagert sind, da sie stets Elastinreaktion zeigt, in ihrem chemisch-physiologischen Verhalten dem elastischen Gewebe gleich, so daß ihre Färbung einer Färbung der

elastischen Fasern gleich oder doch wenigstens analog ist.

Um auf die chemischen Vorgänge, die der Argyrie zugrunde liegen, zurückzukommen, so gehen, wie schon bemerkt, gerade über diesen Punkt die Meinungen der Autoren weit auseinander. Damit die Sache nicht durch weitläufige Ausführung haltloser Theorien kompliziert wird, ist der Stand dieser Frage kurz folgender. Während Blaschko[1]) das abgelagerte Silber für metallisches Silber hält, da es in Salpetersäure löslich sei, und die Theorie aufstellt, daß das Silber im Körper zuerst in Silberalbuminat umgewandelt und aus diesem wieder durch Einwirkung des Lichtes zu Metallsilber zurückverwandelt würde, vermutet Liebreich[2]) dagegen eine Oxydation des Silbers im Gewebe und eine Lösung des gebildeten Oxyds im elastischen Gewebssaft, das weiterhin durch das Gewebe reduziert sich auf die elastische Substanz niederschlage. Von den alten Autoren betrachtet Kramer[3]) die in der Haut abgelagerten Körnchen als Silberalbuminate, ebenso Frommann[4]), der meint, daß das aufgenommene Silbernitrat im Magen schon in Silberalbuminat übergeführt würde. Ebenso ist Kobert[5]), übrigens wohl einer der berufensten Beurteiler, infolge einer sorgfältigen experimentellen Arbeit zu dem Schluß gekommen, daß es sich um Silberalbuminate handelt. Riemer dagegen wieder nimmt

---

[1]) Lassars dermat. Zeitschr. Bd. XI, H. 6.

[2]) ibid.

[3]) L. Kramer, Das Silber als Arzneimittel betrachtet. Halle 1845. p. 153 ff.

[4]) cf. 1, Seite 7.

[5]) R. Kobert, Über Argyrie im Vergleich zur Siderose. Archiv für Dermat. u. Syph. 1873, XXV, p. 773.

metallisches Silber an, das bereits im Darmkanal reduziert durch Resorption in die Zirkulation gelange und auf dem Wege der Metastase in entferntere Gegenden hinweggeschwemmt würde und überall dort liegen bleibe, wo die Enge der Passage die Weiterbeförderung nicht mehr gestatte. Virchow[1]) endlich spricht sich über diese Frage, wie folgt, aus: „Wenn jemand Silbersalze gebraucht, so erfolgt ein Eindringen derselben in die Gewebe; wenden wir sie nicht in eigentlich ätzender, zerstörender Weise an, so gelangt das Silber in einer Verbindung, deren Natur bis jetzt nicht hinreichend bekannt ist, in die Gewebsteile und erzeugt an der Applikationsstelle, wenn es lange genug angewendet wurde, eine Farbenveränderung. Ein Kranker, welchem in der Klinik des verstorbenen v. Gräfe eine Lösung von Argentum nitricum zu Umschlägen auf das Auge verordnet wurde, gebrauchte als gewissenhafter Patient das Mittel vier Monate lang; das Resultat davon war, daß seine Konjunktiva ein intensiv-bräunliches, fast schwarzes Aussehen annahm. Bei Untersuchung eines ausgeschnittenen Stückes derselben fand ich, daß eine Aufnahme des Silbers in die Substanz erfolgt war, so zwar, daß an der Oberfläche das Bindegewebe eine leicht gelbbraune Farbe besaß, in der Tiefe aber nur in den feinen elastischen Fasern des Bindegewebes die Ablagerung stattgefunden hatte, die eigentliche Grund- oder Interzellularsubstanz aber vollkommen frei geblieben war. — Ganz ähnliche Ablagerungen geschehen auch in entfernteren Organen bei innerem Gebrauch des Metalls“.

---

[1]) Virchow, Die Zellularpathologie. Berlin 1871. S. 250.

Am Schlusse der Betrachtung der allgemeinen Hautargyrie möchte die Frage Berücksichtigung verdienen, wie denn dieser eigentümliche blaugraue Teint der Haut zustande kommt, ob dabei alle oder nur einzelne bestimmte Ablagerungsstätten des Silbers in Betracht kommen. Normalerweise ist die Hautfarbe eines Menschen bedingt durch die Farbe und Menge des in den Hautkapillaren fließenden Blutes, und daß dieser Faktor auch hier in Betracht kommt, das ersehen wir aus der mit dem Tode eintretenden und von allen, die darüber ein Urteil haben konnten, konstatierten Veränderung der Argyriefarbe. Sobald nämlich mit dem Tode jede Kapillarinjektion geschwunden ist, ist auch das Bläuliche zurückgetreten und hat einem eigentümlichen Grau Platz gemacht, das mithin ausschließlich auf die Silberablagerung zu beziehen und vielleicht allein der Teilnahme des obersten Koriums an der Argyrie zuzuschreiben ist. Hiermit stimmt die starke Färbung des Gesichts überein, das auf eine stärkere Versilberung der obersten Bindegewebsschichten zurückzuführen ist. Daß aber eine diffuse Färbung einer so unmittelbar unter dem Epithel gelegenen und dünnen Hautschicht einen derartigen Effekt hervorrufen kann, dafür bietet uns ein Analogon die Negerhaut, deren dunkle Färbung durch ein in wenigen Zellenreihen des untersten Rete befindliches Pigment zustande kommt.

Wenn auch die Hautargyrie nicht das gleiche wissenschaftliche Interesse gewährt, wie die Argyrie der inneren Organe, die die verschiedensten Gebiete der Medizin streift, so bietet sie doch manche nicht uninteressante Tatsachen dar, aus denen wir gewisse allgemeine Gesichtspunkte über Struktur der Haut, die Verbreitungsweise der Pigmente etc. gewinnen können.

Pathologisch-anatomisches Interesse bietet ferner schon die ausgezeichnete Pigmentierung an und für sich, die von keinen sonstigen pathologischen Veränderungen gefolgt und ebenso keine pathologischen Störungen der Haut hervorgerufen hat, wie der Befund bei unserem Patienten ergibt: es funktionieren die Schweißdrüsen ungehindert weiter, der Haarwuchs hat nicht gelitten, ebenso zeigt die Epidermis keine Anomalien ihrer Ernährung. Histologisch muß uns die mit der Argyrie gegebene, überaus schöne Darstellungsweise gewisser Gewebselemente, besonders der homogenen Membranen, interessieren. Endlich ist die Wanderung und verschiedene Ablagerung der Silberkörnchen von physiologischer Bedeutung, da sich daraus mannigfache wichtige Schlüsse auf den Stoffwechsel der Hautgewebe stellen lassen.

Herrn Professor Dr. Silex in Berlin, auf dessen Anregung ich vorliegende Arbeit unternahm und der mich bei derselben durch liebenswürdigen Rat unterstützte, spreche ich meinen aufrichtigen Dank aus.

Lebenslauf.

Caspar Egbert Hafermann, geb. aus Rhaude, studierte nach Ablegung der Maturitätsprüfung am Großherzogl. Gymnasium zu Jena im Herbst 1881 Medizin in Göttingen (1881—84), Jena (1885—86) und Erlangen (1887—94). Die ärztliche Staatsprüfung bestand er im Sommer 1897 in Erlangen mit dem Prädikat „gut“. Er war nun zunächst an Krankenhäusern und Kliniken und zwar in Würzburg, Berlin, Bochum und wieder in Berlin als Volontärarzt tätig. Im Frühjahr 1899 übernahm er die Stelle eines „Landschaftsarztes“ auf der Nordseeinsel Röm mit dem Seebade Lakolk, ging von hier im Frühjahr 1903 als staatlich subventionierter Arzt nach Kostschin in Posen und von dort im Frühjahr 1904 nach Dedesdorf in Oldenburg. Im Frühjahr 1906 kehrte er nach Schleswig-Holstein zurück, war zuerst praktischer Arzt in Wöhrden, um im Sommer 1907 sich als solcher in Altona niederzulassen.